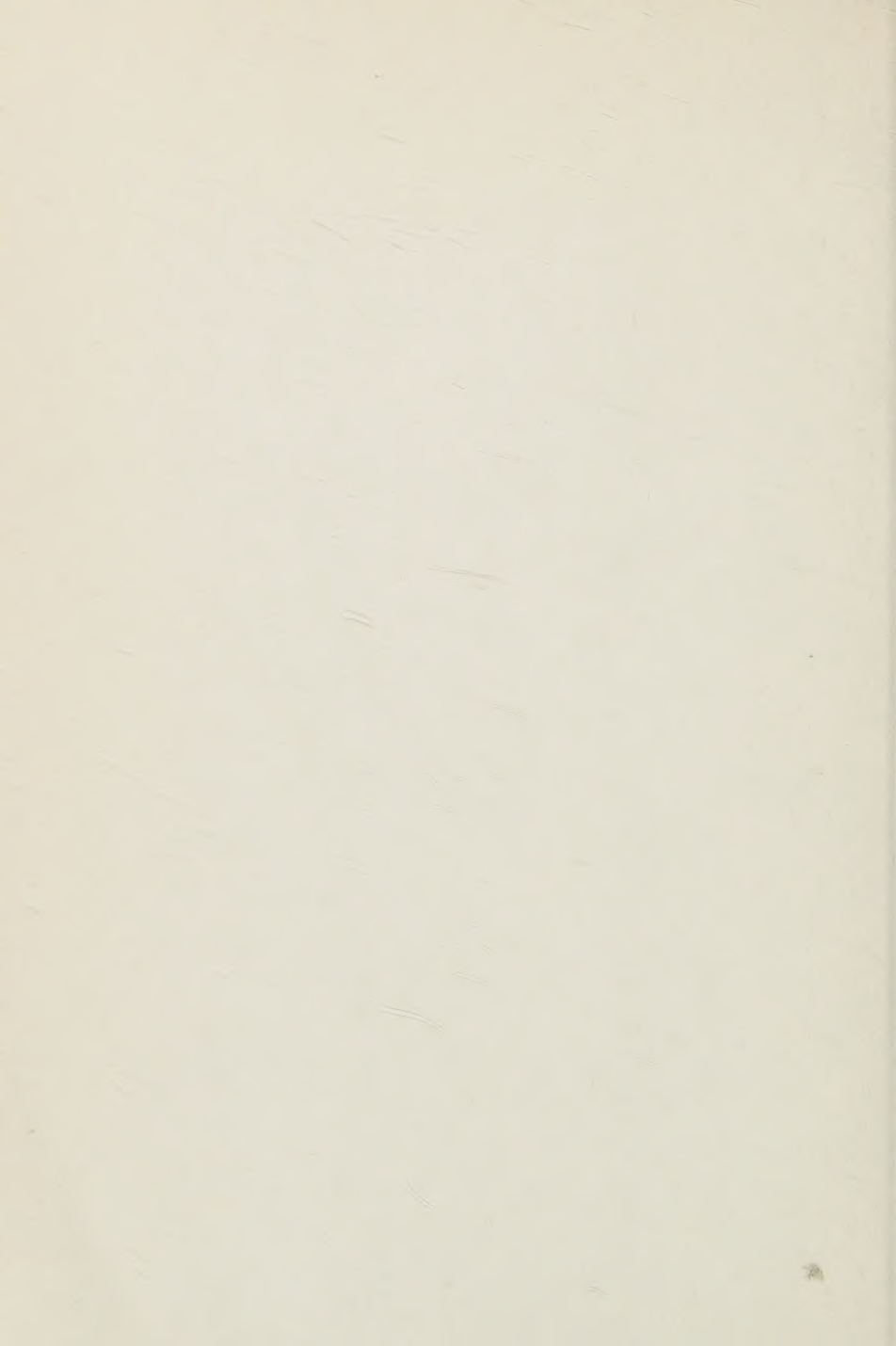


Vergleich der histopathologischen Korrelationen
von FSH (basal)
und FSH (nach Stimulation mit GnRH)

von
Thomas Lechner
aus
Nürnberg



Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. O. P. Hornstein

Vergleich der histopathologischen Korrelationen von FSH (basal) und FSH (nach Stimulation mit GnRH)

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Thomas Lechner
aus
Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten

Referent: Prof. Dr. O.P. Hornstein

Tag der mündlichen Prüfung: 03.02.1981

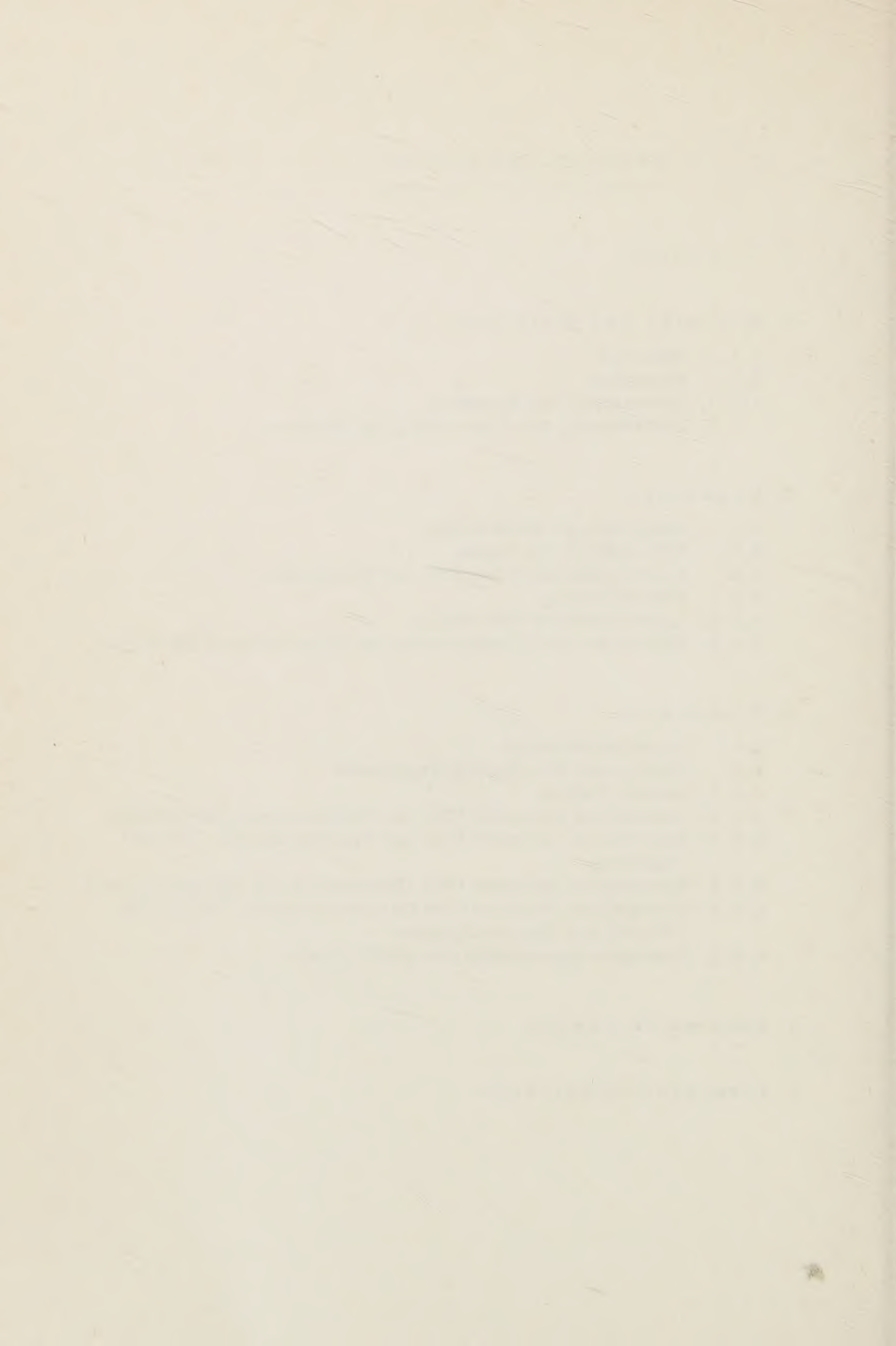
Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546222_0073

Meinen Eltern



1. Einleitung

Bis heute ist die hormonelle Steuerung der Spermatogenese nicht völlig geklärt. Verschiedene Untersucher vermuten einen Regelkreis-Mechanismus zwischen dem Follikel-Stimulierenden-Hormon (FSH) und dem Keimepithel.

Die Mehrzahl der vorliegenden Untersuchungen befaßt sich mit pathologischen Extremsituationen des Hodengewebes, etwa dem Fehlen des Keimepithels bei histologisch gesichertem Sertoli-Cell-Only-Syndrom (SCOS) oder dem Hypogonadismus bei funktioneller Störung der Hypophyse. Dabei ergeben sich übereinstimmende Resultate (hoher FSH-Spiegel beim SCOS, niedriger FSH-Spiegel bei Störung der Hypophyse), die auf die Existenz eines entsprechenden Regelkreises schließen lassen. Demgegenüber kommen die wenigen Arbeiten, die sich mit einem Zusammenhang zwischen partiell verminderter Spermatogenese und der Veränderung der FSH-Werte im Serum beschäftigen, zu widersprüchlichen Ergebnissen (1-4).

Seit einigen Jahren steht das synthetisch hergestellte Gonadotropines-Releasing-Hormone (GnRH, syn: Luteinizing-Hormone-Releasing-Hormone, LH-RH) für Untersuchungen zur Verfügung (5-7), so daß die Gonadotropine vor und nach Stimulation mit GnRH bestimmt werden können.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob der bei gradueller Verminderung der Spermatogenese nach einer Stimulation mit GnRH auftretende FSH-Anstieg vom Schweregrad der

Verminderung des Keimepithels abhängig ist. Die statistisch ermittelte Beziehung zwischen den poststimulatorischen FSH-Werten und den Zellzahlen des Hodengewebes soll verglichen werden mit der Beziehung zwischen basalen FSH-Werten und Spermatogenese.

Ziel dieses Vergleiches ist es, festzustellen, ob die poststimulatorischen Werte des FSH eine feinere Beurteilung des Zustandes des Hodenparenchyms erlauben als die basalen FSH-Werte.

2. Material und Methoden

2.1. Material

Unsere Untersuchung umfaßt 30 Patienten, bei denen zwischen 1973 und 1977 eine Hodenbiopsie und ein GnRH-Stimulationstest durchgeführt worden waren. Von 29 Patienten lagen Biopsien beider Hoden vor, bei einem Patienten war wegen einseitiger Hodenatrophie die Biopsie nur der nicht atrophierten Seite entnommen worden.

Bei allen Patienten lautete die Diagnose: "Primärer postpuberaler Hodenparenchymschaden". Patienten mit funktionellen Störungen der Hypophyse, chromosomalen Aberrationen oder einem SCOS wurden in die Untersuchung nicht einbezogen.

2.2. Methoden

2.2.1. Auswertung der Biopsien

Das zu untersuchende Hodengewebe wurde durch eine Inzision in Lokalanästhesie entnommen und unmittelbar danach in Bouin'scher Lösung fixiert. Nach der Einbettung in Paraffin wurden Schnitte in einer Dicke von 5 μ m angefertigt und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

In jedem Präparat wurden die 30 Tubuli aufgesucht, die am ehesten folgende Kriterien aufwiesen:

- runder Querschnitt,
- zentrales Lumen,
- keine Verklumpungen in Parenchym und Lumen,
- gleichmäßig anliegende Tubuluswand.

Mikroskopisch führten wir eine Differenzierung des Keimepithels in die vier folgenden Zellgruppen durch:

- Sertoli-Zellen,
- Spermatogonien,
- Spermatozyten,
- Spermatiden.

Die Zellen der einzelnen Gruppen wurden jeweils ausgezählt. Aus den insgesamt 60 ausgewerteten Tubuli der beiden Biopsien rechts und links wurde dann die durchschnittliche Zahl der jeweiligen Zellgruppe pro Tubulusquerschnitt ermittelt. Zusätzlich bildeten wir durch Addition der Spermatogonien, Spermatozyten und Spermatiden die durchschnittliche Summe aller Keimzellen in einem Tubulusquerschnitt.

Über ein ins Gesichtsfeld des Mikroskops gespiegeltes Raster wurde gleichzeitig die Fläche der Tubulusquerschnitte gemessen. Bei der Flächenmessung wurde das Impulszählgerät MOP-40 (8) verwendet. Dabei werden die innerhalb einer zu messenden Fläche liegenden horizontalen Führungslinien des Rasters mit einem optischen Stift nachgefahren. Der Stift kreuzt dabei die dazu vertikal verlaufenden Reflexionslinien des Rasters und löst dann jedesmal einen Zählimpuls aus. Da die Summe der registrierten Impulse der zu messenden Fläche direkt proportional ist (9), wurde auf eine Umrechnung in Flächeneinheiten verzichtet.

2.2.2. Bestimmung und Auswertung der FSH-Werte

Dem nüchternen Patienten wurden morgens im Abstand von 30 Minuten zwei Blutproben entnommen. Unmittelbar nach der zweiten Blutentnahme wurden ihm 100 µg synthetisches GnRH als Bolus injiziert. In Abständen von 30 Minuten wurden ihm dann vier weitere Blutproben entnommen (siehe Tab.I).

Tab. I: Übersicht über den Zeitablauf des GnRH-Tests
(Beispiel: Patient K., geb. 6.9.1953)

Zeit (min)	Blutprobe (Nr.)	FSH (ng/ml)
- 30	1	7,2
0	2 ^y	5,8
		$\bar{x} = 6,6$
+ 30	3	8,9
+ 60	4	9,4
+ 90	5	7,9
+ 120	6	8,0
		$\bar{x} = 8,6$
		$x_{\max} = 9,4$

y = Injektion von 100 µg GnRH nach der zweiten Blutentnahme

Aus den ersten beiden Blutproben wurde der Mittelwert errechnet und als Basalwert bezeichnet (hier: $\bar{x} = 6,6$ ng/ml), der höchste nach der Stimulation mit GnRH gemessene FSH-Wert entsprach dem Maximalwert (hier: $x_{\max} = 9,4$ ng/ml). Der Mittelwert aller stimulierten FSH-Werte wurde aus den Proben von

t = 30 min bis t = 120 min ermittelt (hier: $\bar{x} = 8,6$ ng/ml).

Die radioimmunologische Bestimmung des FSH-Spiegels im Serum erfolgte nach der von YALOW und BERSON (10) beschriebenen und von WIDE (11) modifizierten Methode. Das Prinzip des "double-antibody-radioimmuno-assay" beruht darauf, daß ein zu messendes Antigen - in unserem Fall FSH - die Reaktion zwischen einem radioaktiv markierten Testantigen bekannter Quantität und einem spezifisch gegen das zu messende Antigen gerichteten Antikörpers kompetitiv hemmt. Die Radioaktivität des Antigen-Antikörper-Komplexes ist dann ein umgekehrt proportionales Maß für die Konzentration des zu bestimmenden Antigens. WIDE verbesserte dieses Verfahren, indem er den Antikörper - in unserem Fall ein im Kaninchen produziertes Antiserum gegen humanes FSH - an ein unlösliches Polymer koppelte. Die Trennung des radioaktiven Antigen-Antikörper-Komplexes vom ebenfalls radioaktiven Testantigen war damit durch einfache Zentrifugation möglich.

Zur statistischen Auswertung berechneten wir als Indikator der Beziehung zwischen FSH und Zellzahlen den jeweiligen Korrelationskoeffizienten. Bei einer vorgewählten Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% konnten wir mit diesen Korrelationskoeffizienten feststellen, ob ein allfälliger Zusammenhang statistisch signifikant war oder nicht (12).

Im Verlauf der statistischen Auswertung erwies sich eine logarithmische Transformation der direkt bestimmten Rohwerte des FSH als sinnvoll (13), um einen exponentiellen Zusammenhang zwischen FSH-Werten und Keimepithel zu prüfen. Unsere statisti-

sche Auswertung gliedert sich daher in zwei Teile: die Korrelation zwischen den FSH-Rohwerten und Keimepithel und die Korrelation zwischen den logarithmierten FSH-Werten und dem Keimepithel.

3. Ergebnisse

3.1. Histologische Auswertung

Die durchschnittlichen Zahlen der Spermatogonien, Spermatozyten und Spermatiden ließen eine große Schwankungsbreite erkennen. So bewegten sich die Spermatogonien zwischen 4,5 und 21,2, die Spermatozyten zwischen 4,1 und 32,1 und die Spermatiden zwischen 1,3 und 71,2 Zellen pro Tubulusquerschnitt.

Auch für die Zahl der Sertoli-Zellen fand sich eine breite Streuung (siehe Abb. I). Sie bewegte sich zwischen 13,2 und 34,4 Zellen pro Tubulusquerschnitt. Dabei lagen 87% der Sertoli-Zellen

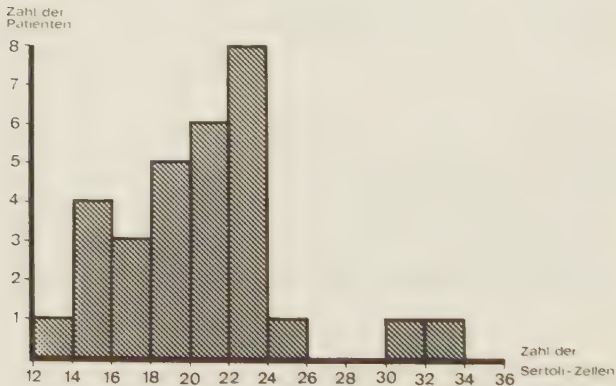


Abb. I: Häufigkeitsverteilung der durchschnittlichen Zahl der Sertoli-Zellen pro Tubulusquerschnitt

zwischen 14 und 24 Zellen pro Tubulusquerschnitt. Der Mittelwert aller ausgezählten Biopsien ergab 19,77 Sertoli-Zellen pro Tubulusquerschnitt, die Standardabweichung betrug 4,9. Auf das ursprünglich geplante Vorhaben, die Zahl der Sertoli-Zellen als einen konstanten gemeinsamen Nenner für die Ergebnisse der Zellzählung einzusetzen (14), wurde wegen der hohen Streuung verzichtet.

3.2. FSH-Spiegel im Serum

Die basalen FSH-Spiegel lagen zwischen 1,1 und 11,0 ng/ml, die nach der Stimulation mit GnRH gemessenen Werte bewegten sich zwischen 1,6 und 24,0 ng/ml Serum. Dabei überschritten jeweils 20% der Werte 5 ng/ml bei den basalen und 10,0 ng/ml bei den stimulierten Werten.

3.3. Korrelation zwischen FSH und Keimepithel

Für die statistische Auswertung stellten wir die Hypothese auf, daß zwischen der Zahl der Keimzellen bzw. ihrer einzelnen Untergruppen und dem FSH-Spiegel im peripheren Blut kein Zusammenhang bestehe. Diese Hypothese war nach der von uns gewählten statistischen Methode als Nullhypothese designiert. Da nach den bisher vorliegenden Untersuchungen nur eine Korrelation im negativen Sinn anzunehmen war - also steigende Zellzahlen bei sinkenden Hormonwerten und umgekehrt - und damit das Vorzeichen des zu ermittelnden Korrelationskoeffizienten feststand, konnten wir diese Hypothese einseitig testen.

Bei einer vorgewählten Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% und insgesamt 30 untersuchten Patienten konnten wir die Nullhypothese nur dann verwerfen - und damit einen statistisch signifikanten Zusammenhang annehmen -, wenn der errechnete Korrelationskoeffizient den Wert von - 0,306 unterschritt (12).

3.3.1. FSH - Rohwerte

Zuerst prüften wir, ob zwischen dem FSH und den einzelnen Hodenparametern eine lineare Abhängigkeit nachzuweisen war. Dazu formulierten wir die Nullhypothese, daß zwischen Basal- bzw. Maximalwerten des FSH einerseits und den einzelnen Zellzahlen, der Summe aller Keimzellen und der Tubulusquerschnittsfläche auf der anderen Seite kein Zusammenhang bestehe. Nur bei den Beziehungen, für die wir diese Nullhypothese widerlegen konnten, lag eine statistisch signifikante lineare Abhängigkeit vor.

Es ergab sich eine signifikante negative Korrelation der Maximalwerte des FSH zur Zahl der Spermatozyten und der Spermatoiden, die für die Basalwerte nicht nachgewiesen werden konnten. Für die Zahl der Spermatogonien ergab sich ein signifikanter Zusammenhang weder zu den Basal- noch zu den Maximalwerten. Die Summe der Keimzellen korrelierte zu den Basal- in stärkerem Maß aber zu den Maximalwerten des FSH. Umgekehrt bestand für die Tubulusquerschnittsflächen eine signifikante Korrelation nur zu den basalen, nicht aber zu den maximalen FSH-Werten nach Stimulation mit GnRH (siehe Tab. II).

Tab. II: Korrelationskoeffizienten für die Beziehung der Zellzahlen und der Tubulusquerschnittsflächen zu den Rohwerten der basalen und maximalen FSH-Spiegel

	FSH (basal)	FSH (stimuliert) Maximalwert
Spermatogonien...	- 0,251	- 0,254
Spermatozyten...	- 0,262	<u>- 0,315</u>
Spermatiden.....	- 0,281	<u>- 0,333</u>
Summe aller Keimzellen.....	<u>- 0,307</u>	<u>- 0,354</u>
Tubulusquer- schnittsfläche...	<u>- 0,329</u>	- 0,273

Die Nullhypothese wird verworfen für $r \leq - 0,306$
Zahl der Freiheitsgrade $f = 28$ (= 30 Patienten)

3.3.2. Logarithmierte FSH-Werte

Da sämtliche Korrelationskoeffizienten eng um den entscheidenden Wert von - 0,306 schwankten, untersuchten wir, ob durch eine logarithmische Transformation der FSH-Rohwerte die Beziehung zu den einzelnen Zellgruppen deutlicher dargestellt werden könnte. Die neue Nullhypothese lautete nun, daß zwischen der Zahl der Keimzellen bzw. ihrer einzelnen Gruppen und der Tubulusquerschnittsfläche einerseits und den basalen bzw. stimulierten maximalen FSH-Werten andererseits kein exponentieller Zu-

sammenhang bestehe. Für den Fall ihrer Widerlegung war dann eine exponentielle Abhängigkeit anzunehmen.

Es ergab sich ein eindeutig stärkerer Zusammenhang zwischen dem Logarithmus des FSH und den Hodenparametern als mit den Rohwerten des FSH. Lediglich zwischen Spermatozyten bzw. Spermatiden und dem Basalwert des FSH lag kein statistisch signifikanter exponentieller Zusammenhang vor. Wie schon beim Vergleich der FSH-Rohwerte lagen die Korrelationskoeffizienten für die stimulierten Maximalwerte des FSH deutlich höher als

Tab. III: Korrelationskoeffizienten für die Beziehung der Zellzahlen und der Tubulusquerschnittsflächen zu den logarithmierten basalen und maximalen FSH-Werten

	log FSH (basal)	log FSH (stimuliert) Maximalwert
Spermatogonien..	<u>- 0,311</u>	<u>- 0,341</u>
Spermatozyten..	- 0,267	<u>- 0,328</u>
Spermatiden....	- 0,300	<u>- 0,380</u>
Summe aller Keimzellen....	<u>- 0,338</u>	<u>- 0,407</u>
Tubulusquer- schnittsfläche...	<u>- 0,373</u>	<u>- 0,352</u>

Die Nullhypothese wird verworfen für $r \leq - 0,306$
Zahl der Freiheitsgrade $f = 28$ (=30 Patienten)

für die basalen FSH-Werte.

Das gilt nicht für die Beziehung der Tubulusquerschnittsflächen zum FSH, die - wie schon beim Vergleich der FSH-Rohwerte - stärker ausgeprägt war für die basalen FSH-Werte (siehe Tab. III).

3.3.3. Mittelwerte aller logarithmierten stimulierten FSH-Werte

Da die Ermittlung des maximalen FSH-Wertes nach Stimulation mit GnRH nur einen Teil der Informationen ausnutzt, die die poststimulatorischen FSH-Bestimmungen liefern, untersuchten wir, ob eine Einbeziehung aller FSH-Werte, die nach der Stimulation gemessen wurden, eine weitere Verdeutlichung der Beziehung zum Keimepithel ermöglichen würde.

Dazu bildeten wir den Mittelwert aller poststimulatorischen FSH-Werte von $t = 30$ min bis $t = 120$ min. Dieser Mittelwert ist der Fläche der FSH - Zeitkurve über dieser Zeit direkt proportional und damit eine direkte Maßzahl für das Integral dieses Kurvenabschnitts.

Als einzige Zellgruppe wiesen die Spermatogonien sowohl für die stimulierten als auch für die basalen FSH-Werte eine signifikante Korrelation auf. Von den einzelnen Zellgruppen wiesen sie die höchste Korrelation zu den Mittelwerten der stimulierten FSH-Werte auf (siehe Abb. 2).

Die absolut höchste Korrelation zwischen Keimzellen und FSH fand sich in der Beziehung zwischen der Summe aller Keimzel-

len und dem Mittelwert aller stimulierten FSH-Werte (siehe Abb. 3). Für die Zahl der Spermatogonien und der Spermatozyten ergab sich eine höhere Korrelation zu den Mittelwerten der stimulierten FSH-Werte als zu den Maximalwerten. Das gilt nicht für die Zahl der Spermatoiden.

Wie in den beiden vorangegangenen Vergleichen ist die Beziehung der Tubulusquerschnittsflächen stärker ausgeprägt zu den Basalwerten des FSH, obwohl sie hier auch für die Mittelwerte der stimulierten FSH-Werte das Signifikanzniveau übersteigt (siehe Tab. IV).

Tab. IV: Korrelationskoeffizienten für die Beziehung der Zellzahlen und der Tubulusquerschnittsflächen zu den logarithmierten Basal- und Mittelwerten der stimulierten FSH-Werte

	log FSH (basal)	log FSH (stimuliert) Mittelwert
Spermatogonien..	<u>- 0,311</u>	<u>- 0,392</u>
Spermatozyten...	- 0,267	<u>- 0,355</u>
Spermatoiden....	- 0,300	<u>- 0,356</u>
Summe aller Keimzellen....	<u>- 0,338</u>	<u>- 0,409</u>
Tubulusquer- schnittsfläche...	<u>- 0,373</u>	<u>- 0,318</u>

Die Nullhypothese wird verworfen für $r \leq - 0,306$
Zahl der Freiheitsgrade $f = 28$ (= 30 Patienten)

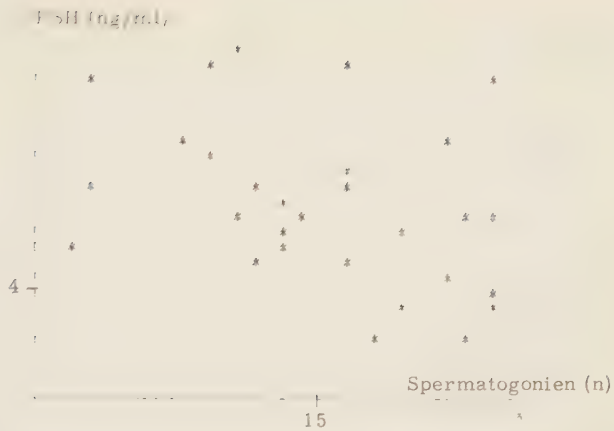


Abb. 2: Logarithmierte Mittelwerte des FSH nach Stimulation
in Abhängigkeit von der Zahl der Spermatogonien pro
Tubulusquerschnitt ($r = - 0,392$)



Abb. 3: Logarithmierte Mittelwerte des FSH nach Stimulation
in Abhängigkeit von der Zahl der Keimzellen pro
Tubulusquerschnitt ($r = - 0,409$)

4. Diskussion

4.1. Literaturübersicht

Die Regelmechanismen zwischen den zellulären und den sekretorischen Produkten des Hodens einerseits und den Gonadotropinen bzw. ihrem Releasing-Hormon andererseits scheinen grundsätzlich dem Prinzip der negativen Rückkopplung zu folgen. Dabei ist jedoch ein deutlicher Unterschied zwischen der Steuerung von LH und FSH zu beobachten. Eine Kastration bewirkt einen Anstieg sowohl des LH- als auch des FSH-Spiegels in Urin und Serum (15,16). Während sich die erhöhte LH-Sekretion durch eine anschließende Androgengabe normalisieren läßt, wird die erhöhte FSH-Sekretion durch eine Verabreichung von Androgenen in physiologischer Dosis nicht beeinflußt (17,18). Da der LH-Spiegel - im Gegensatz zum FSH-Spiegel - immer dann nicht verändert wird, wenn eine Schädigung des Hodens vorliegt, die die Androgen-produzierenden Leydigzellen unbeteiligt läßt, wird allgemein ein Regulationsmechanismus zwischen LH und den Androgenen angenommen, der dem Verhältnis von ACTH und Cortisol entspricht (19).

Eine Erhöhung der FSH-Konzentration im Serum tritt dann auf, wenn eine Schädigung des Keimepithels vorliegt. Diese Schädigung kann durch Malescensus (20,21), oder durch Erkrankung des Hodenparenchyms (22-27) verursacht sein. Aber auch experimentell gesetzte Schädigungen der Spermatogenese durch Cadmium (28), Röntgenbestrahlung (29), artefizielle Ischämie (30) oder antispermatogenetisch wirksame Substanzen (31) resultieren

in erhöhten FSH-Spiegeln. Umgekehrt sistiert die Spermatogenese bei Patienten, bei denen eine Hypophysektomie durchgeführt wurde (32, 33). Der Wiederaufbau des nach Hypophysektomie stark reduzierten Keimepithels gelingt nur, wenn die hormonelle Substitutionsbehandlung das FSH einschließt (34). Diese Beobachtungen legen einen Zusammenhang zwischen FSH und Spermatogenese nahe.

Bereits 1932 wurde eine als "Inhibin" bezeichnete Substanz postuliert (35), die in Abhängigkeit vom Zustand der Spermatogenese in den Tubuli produziert werden soll. Diese Substanz könnte über einen negativen Feedback-Mechanismus - den Androgenen bei der Steuerung der LH-Ausschüttung vergleichbar - die Hypophyse hemmen, FSH zu sezernieren. Das "Inhibin" konnte aber bis heute weder isoliert noch identifiziert werden.

Bis zu den Veröffentlichungen über den "double-antibody-radioimmuno-assay" durch YALOW und BERSON (10), MIDGLEY (36) und FAIMAN (37) hatten sich die Untersuchungen auf den Vergleich der Spermatogenese mit den über biologische Tests im Urin bestimmten Gonadotropinen (Bioassay) beschränkt. Auf der Basis dieser Bioassays war man zu gegensätzlichen Aussagen gelangt. Während 1950 weder NELSON (38) noch HOWARD et al. (39) oder SNIFFEN et al. (40) eine Korrelation zwischen Gonadotropinen im Urin und Spermatogenese fanden, wiesen PAULSEN et al. (24) 1952 deutlich erhöhte Gonadotropintiter bei Patienten mit einer Produktionsazoospermie nach, was JOHNSEN (25) 1964 bestätigen konnte.

Mit dem "double-antibody-radioimmuno-assay" war es möglich,

4. Diskussion

4.1. Literaturübersicht

Die Regelmechanismen zwischen den zellulären und den sekretorischen Produkten des Hodens einerseits und den Gonadotropinen bzw. ihrem Releasing-Hormon andererseits scheinen grundsätzlich dem Prinzip der negativen Rückkopplung zu folgen. Dabei ist jedoch ein deutlicher Unterschied zwischen der Steuerung von LH und FSH zu beobachten. Eine Kastration bewirkt einen Anstieg sowohl des LH- als auch des FSH-Spiegels in Urin und Serum (15, 16). Während sich die erhöhte LH-Sekretion durch eine anschließende Androgengabe normalisieren läßt, wird die erhöhte FSH-Sekretion durch eine Verabreichung von Androgenen in physiologischer Dosis nicht beeinflußt (17, 18). Da der LH-Spiegel - im Gegensatz zum FSH-Spiegel - immer dann nicht verändert wird, wenn eine Schädigung des Hodens vorliegt, die die Androgen-produzierenden Leydigzellen unbeteiligt läßt, wird allgemein ein Regulationsmechanismus zwischen LH und den Androgenen angenommen, der dem Verhältnis von ACTH und Cortisol entspricht (19).

Eine Erhöhung der FSH-Konzentration im Serum tritt dann auf, wenn eine Schädigung des Keimepithels vorliegt. Diese Schädigung kann durch Maldescensus (20, 21), oder durch Erkrankung des Hodenparenchyms (22-27) verursacht sein. Aber auch experimentell gesetzte Schädigungen der Spermatogenese durch Cadmium (28), Röntgenbestrahlung (29), artefizielle Ischämie (30) oder antispermatogenetisch wirksame Substanzen (31) resultieren

belegen, wurden ausschließlich an Patienten festgestellt, die eine Azoospermie oder zumindest eine massive Oligospermie aufwiesen. Sie werden in ihrer Aussagekraft relativiert durch Untersuchungen an Patienten mit weniger ausgeprägten Störungen der Spermatogenese. So stellten LEONARD et al. (44) fest, daß bei einem Vergleich der Basalwerte des FSH von gesunden Patienten und Patienten mit einer Oligospermie (unter 40 Mio. /ml) 86% der FSH-Werte der pathologischen Gruppe im Normalbereich der hodengesunden Kontrollgruppe lagen. ISURUGI et al. (45) verglichen die Maximalwerte nach Stimulation mit GnRH von gesunden Männern und Patienten mit einer Oligospermie, wobei sie die Maximalwerte als Vielfaches vom Basalwert ausdrückten. Dabei konnten sie keinen Unterschied zwischen der gesunden und der pathologischen Gruppe feststellen.

4.2. Diskussion der eigenen Ergebnisse

4.2.1. Sertoli-Zellen

Aufgrund unserer eigenen Untersuchungen an geschädigtem Hodengewebe ist die Zahl der Sertoli-Zellen in einem Tubulusquerschnitt nicht konstant. Unsere Ergebnisse (Mittelwert aller ausgewerteten Tubuli: 19,77 Zellen/Querschnitt, Standardabweichung: 4,9) unterscheiden sich erheblich von denen von ROWLEY und HELLER (14), die bei gesunden Personen einen Durchschnitt von 10,0 Sertoli-Zellen/Querschnitt mit einer Standardabweichung von 0,3 festgestellt hatten. Wegen dieser von ihnen festgestellten Konstanz hatten sie vorgeschlagen, diese Zahl als korrigierenden Faktor bei der Auszählung von Keimzellen in verschieden großen Tubulusschnitt-

flächen einzusetzen. Doch schränkten sie selbst ein, daß dies bei Untersuchungen an massiv geschädigtem Hodengewebe - und darum handelte es sich zum großen Teil bei unserer Untersuchung - nicht möglich sei.

Unsere Ergebnisse sind im Einklang mit STEINBERGER und TIJOE (46), die fanden, daß die im Rattenhoden als konstant festgestellte Zahl der Sertoli-Zellen/Querschnitt beim Menschen großen Schwankungen unterliegt. Anhand von Daten, die MANCINI et al. (47) bei einer vergleichenden quantitativen Auswertung von Biopsien descendierter und nicht descendierter Hoden ermittelten, sollte man diese Schwankung eher dem geschädigten als dem gesunden Hodengewebe zuordnen. Bei Patienten mit einem Malescensus fanden sie bei einem Mittelwert von 18,3 Sertoli-Zellen/Querschnitt eine Standardabweichung von 10,0. In der untersuchten Kontrollgruppe konnten sie dagegen nur eine Standardabweichung von 1,8 bei einem Mittelwert von 19,2 Sertoli-Zellen/Querschnitt feststellen.

Wir glauben, daß die Zahl der Sertoli-Zellen in einem Tubulusquerschnitt bei der quantitativen Auswertung von Biopsien gesunder Hoden wegen ihrer relativen Konstanz die Funktion eines korrigierenden Faktors einnehmen kann. So könnte der Fehler, der bei der Zählung der spermatogenetischen Zellen in verschiedenen grossen Tubulusschnittflächen entsteht, durch den jeweiligen Bezug auf die Zahl der Sertoli-Zellen gering gehalten werden.

Aufgrund der von MANCINI et al. (47) und von uns festgestellten Schwankung ist die Zahl der Sertoli-Zellen bei der quantitativen Auswertung von geschädigtem Hodengewebe nicht für diese Funktion

geeignet.

Der Unterschied in den ermittelten Durchschnittswerten erklärt sich zum Teil in der unterschiedlichen Dicke der untersuchten Gewebeschnitte. Während ROWLEY und HELLER (14) 4 μm dicke Schnitte auswerteten, untersuchten MANCINI et al. (47) Präparate einer Dicke von 5 μm . Dies könnte allerdings nur eine Erhöhung der Ergebnisse um 25% rechtfertigen. Deshalb vermuten wir, daß die in einem gesunden Hodengewebe reichlich vorhandenen Zellen der Spermatogenesereihe die randständigen Sertoli-Zellen teilweise verdecken. Bei verminderter Zahl der spermatogenetischen Zellen in massiv geschädigtem Hodenparenchym treten die Sertoli-Zellen dann deutlicher in Erscheinung. Dies wird unterstrichen dadurch, daß wir bei den 65 von insgesamt 1770 ausgezählten Tubulusquerschnitten, die kein spermatogenetisches Material aufwiesen, in einem Drittel (22/65) über 30 Sertoli-Zellen pro Querschnitt zählten.

4. 2. 2. Korrelation zwischen FSH und Tubulusquerschnittsfläche

CHRISTIANSEN (13) stellte einen statistisch signifikanten negativen Zusammenhang zwischen FSH-Serumkonzentration und Tubulusdurchmesser fest. BERGADA et al. (48) gelang der Beweis dieses Zusammenhangs auf experimentellem Weg. Sie wählten Ratten aus, bei denen erhöhte basale FSH-Serumspiegel und verkleinerte Tubulusdurchmesser nachgewiesen worden waren. Diesem Kollektiv injizierten sie täglich 0,5 bis 1,0 mg GnRH über einige Wochen. Als Folge dieser Stimulation der Hypophyse ergab sich ein weiterer Anstieg des FSH. Als Konsequenz dieses massi-

ven FSH-Angebots ergaben sich zwei grundsätzlich verschiedene Reaktionsmuster, die jedoch beide geeignet waren, den Zusammenhang zwischen Tubulusdurchmesser und FSH-Sekretion zu belegen. Die Gruppe der Ratten, die im Vergleich zur Kontrollgruppe unverändert signifikant kleinere Tubulusdurchmesser aufwiesen, hatten auch nach der Beendigung der GnRH-Stimulation signifikant erhöhte FSH-Werte. Im Gegensatz dazu stand die zweite Gruppe, die auf das verstärkte FSH-Angebot mit Tubuluswachstum reagierte. Für sie konnten, nachdem die Tubulusdurchmesser in den Normalbereich der Kontrollgruppe hineingewachsen waren, keine signifikant erhöhten FSH-Serumspiegel mehr nachgewiesen werden.

Sowohl CHRISTIANSEN (13) als auch BERGADA et al. (48) untersuchten die Abhängigkeit des FSH-Spiegels vom Tubulusdurchmesser. Da dieser jedoch nur im Idealfall direkt dem Tubulusquerschnitt und damit dem Tubuluslumen proportional ist, untersuchten wir, ob dieser Zusammenhang auch zwischen Tubulusquerschnittsfläche und FSH-Sekretion nachgewiesen werden kann.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß eine signifikante negative Korrelation zwischen den Serumspiegeln des FSH und der durchschnittlichen Tubulusquerschnittsfläche besteht. Es fällt auf, daß sowohl bei den linearen als auch bei den exponentiellen Beziehungen zwischen FSH und Tubulusquerschnittsfläche die Korrelationen zu den basalen FSH-Werten höher sind als zu den stimulierten FSH-Werten. Bei den FSH-Rohwerten liegt eine signifikante Korrelation sogar nur für die basalen, nicht aber für die stimulierten FSH-Werte vor. Dies steht im Gegensatz zu unseren Beobachtungen für die Korrelationen des FSH zu den zellulären Parametern des Hodens.

4.2.3. Korrelation zwischen FSH und Spermatogenese, Vorbemerkung

Hauptanliegen unserer Untersuchung war es, zur Klärung der Frage beizutragen, ob die poststimulatorischen FSH-Werte oder die basalen Ausgangswerte des FSH mehr Information über das histologische Bild des Hodenparenchyms vermitteln. Dazu mußten wir uns entscheiden, welche der in den Tabellen II - IV aufgeführten Gruppen von Korrelationskoeffizienten wir als Grundlage für diesen Vergleich verwenden sollten.

Unsere zwei Nullhypothesen unterscheiden sich darin, daß sie einmal von einem linearen, einmal von einem exponentiellen negativen Zusammenhang zwischen FSH und Spermatogenese ausgehen. Der Vergleich zwischen den Korrelationskoeffizienten für die lineare Beziehung (Tab. II) und denen für die exponentielle Beziehung (Tab. III/IV) zeigt, daß die Korrelation der logarithmierten FSH-Werte zu jeder einzelnen Zellgruppe, zur Summe aller Keimzellen und zur Tubulusquerschnittsfläche höher ausfällt als die Korrelation der FSH-Rohwerte. Diese ausnahmslos stärker ausgeprägte Beziehung der logarithmierten FSH-Werte zu den einzelnen Hodenparametern legt den Schluß nahe, daß eine exponentielle Darstellung der Beziehung zwischen FSH und Keim-epithel der linearen Darstellung überlegen ist. Wir wollen deshalb die für diesen Vergleich wichtige Auswertung der FSH-Rohwerte für unsere weitere Interpretation nicht mehr berücksichtigen, sondern die Beziehung der Spermatogenese zu den logarithmierten FSH-Werten zur Grundlage unserer Beurteilung machen.

Die in Tab. III und IV enthaltenen verschiedenen Ergebnisse gehen

von einem exponentiellen Zusammenhang aus, basieren aber auf einer unterschiedlichen Auswertung des GnRH-Tests. Die Korrelationskoeffizienten der Tabelle III beziehen sich auf den Zusammenhang zwischen FSH und dem maximalen FSH-Wert, der innerhalb zweier Stunden nach Stimulation gemessen wurde. Die in Tabelle IV niedergelegten Korrelationskoeffizienten ergeben sich aus der Beziehung der Spermatogenese zu dem Mittelwert aller nach der Stimulation gemessenen FSH-Werte. Dabei zeigt sich für die Beziehung der einzelnen Zellgruppen zum stimulierten FSH ein Unterschied zwischen den beiden Möglichkeiten der Auswertung der FSH-Zeitkurve. Während der maximale FSH-Wert die höchste Korrelation zur Zahl der Spermatischen aufweist, läßt der poststimulatorische Mittelwert des FSH eine deutlichere Beziehung zur Zahl der Spermatogonien erkennen. Diese Divergenz macht es unmöglich, sich - wie beim Vergleich der Hypothesen über die lineare oder exponentielle Abhängigkeit - aufgrund eventuell deutlich höherer Korrelationskoeffizienten für die eine oder die andere Art der Auswertung der FSH-Zeitkurve zu entscheiden.

Dennoch kann man die Aussagekraft der beiden Kurveninterpretationen unterschiedlich bewerten, wenn man vergleicht, auf welche Informationen sich diese beiden Auswertungen stützen. Die Ermittlung des Maximalwerts beschränkt sich auf nur eine Information, während der Mittelwert aller nach der Stimulation gemessenen FSH-Werte mit vier verwendeten Informationen genauere Rückschlüsse auf den Verlauf der FSH-Zeitkurve zuläßt. Durch die Verwendung des Mittelwertes wird insbesondere gewährleistet, daß voneinander verschiedene FSH-Zeitkurven mit dem gleichen Maxiamlwert dennoch unterschiedlich bewertet werden können.

Kann doch eine Kurve nach Erreichen ihres Maximalwertes sofort wieder auf ihr basales Ausgangsniveau abfallen, während eine andere - in diesem gedachten Extremfall - viermal hintereinander denselben maximalen Wert erreichen kann. Eine Bewertung der beiden Kurven, die ihrem Unterschied gerecht wird, ist mit der Berücksichtigung allein des Maximalwertes nicht möglich. Nur eine Integration der Kurve - oder eben der dem Integral der Kurve für diesen Zeitabschnitt proportionale Mittelwert - erlaubt eine differenzierende Betrachtung.

Deshalb sollen die in der Tabelle IV niedergelegten Ergebnisse der Hypothese, daß zwischen den basalen FSH-Werten bzw. dem Mittelwert aller stimulierten FSH-Werte nach GnRH-Stimulation und der Spermatogenese ein exponentieller Zusammenhang besteht, die Grundlage für die folgende Beurteilung sein.

4.2.4. Korrelation zwischen FSH (Basalwert) und Spermatogenese

Wie schon oben aufgezeigt, kann ein negativer Zusammenhang zwischen FSH und Spermatogenese als etabliert gelten, seit eine Reihe von Untersuchungen eine verstärkte FSH-Sekretion bei Patienten mit einer Produktionsaspermie im Vergleich zu hoden-gesunden Kontrollkollektiven nachweisen konnten (40, 49, 50). Dabei wurden jeweils statistisch signifikante Anstiege des Serum-FSH bei den hodengeschädigten Patienten festgestellt.

Bei Patienten mit einer Oligospermie, deren Spermatogenese nicht aufgehoben, sondern lediglich eingeschränkt ist, stellt sich dieser Zusammenhang weniger deutlich dar. MAUSS und BOERSCH

konnten zwar eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen im Urin bestimmten FSH-Werten und der Zahl der Spermien im Ejakulat feststellen (51), aber CHRISTIANSEN (13) beobachtete bei einem Vergleich von Hodenbiopsien bei stark und mäßig eingeschränkter Spermatogenese, daß die Streuung der FSH-Werte um so größer wird, je mehr sich die Zellzahlen der Patienten mit Oligospermie denen gesunder Kontrollpersonen nähern. LEONARD et al. (44) konnten bei Patienten mit einer Oligospermie unter 40 Mio. /ml, SCHWARZSTEIN et al. (52) sogar bei Patienten mit weniger als 20 Mio. /ml keine statistisch signifikant erhöhten FSH-Serumspiegel im Vergleich zu einer Kontrollgruppe feststellen.

Die bisher angeführten Ergebnisse stammen aus Untersuchungen, bei denen aus einer Analyse des Ejakulats auf die Qualität des Hodenparenchyms rückgeschlossen wurde. Unseren Daten dagegen liegt eine quantitative Auswertung von beidseitigen Hodenbiopsien zugrunde. Bei der Korrelation der basalen logarithmierten FSH-Werte ergibt sich ein statistisch signifikanter negativer Zusammenhang mit der Zahl der Spermatogonien und mit der Summe aller Keimzellen, nicht aber mit der Zahl der Spermatiden und der Spermatozyten. Hierin stimmen wir mit DE KRETZER et al. (2) überein, die ebenfalls die stärkste Korrelation zwischen basalem FSH und der Zahl der Spermatogonien ermittelten. Sie fanden stets erhöhte FSH-Serumspiegel bei Patienten, die weniger als 8 Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt aufwiesen. Im Gegensatz dazu konnten Patienten mit totaler oder fast totaler Abwesenheit von Spermatozyten und Spermatiden durchaus normale FSH-Spiegel aufweisen. Sie folgerten daraus, daß die Zahl der Spermatogonien einen entscheidenden Einfluß auf die FSH-Steuerung hat. Bei Pa-

tienten mit germinaler Aplasie - einem Fehlen aller Keimzellen, also auch der Spermatogonien - beobachteten VAN THIEL et al. (53) vierfach höhere FSH-Spiegel als bei Patienten, deren Spermatogenese zwar ebenfalls stark eingeschränkt war, bei denen aber Spermatogonien in den Biopsien nachgewiesen werden konnten. Daraus schließen sie, daß das Anfangsstadium der Spermatogenese - also die Spermatogonien - die FSH-Sekretion entscheidend beeinflußt.

FRANCHIMONT et al. (1, 4) und JOHNSEN (3) kamen zu anderen Ergebnissen. Sie fanden in ihren Untersuchungen eine negative Korrelation des Serum-FSH zu den Spermatiden und den Spermatozyten, nicht aber zu den Spermatogonien. Beide werteten die Biopsien allerdings auf eine von der unseren verschiedene Weise aus, indem sie die Patienten nach dem jeweils am weitesten fortgeschrittenen Stadium der Spermatogenese in verschiedene Gruppen einteilten. Bei dieser qualitativen Einteilung ließen sie quantitative Veränderungen der Spermatogonien unberücksichtigt.

Sieht man aber die von uns statistisch gesicherte Beeinflussung der FSH-Sekretion durch die Zahl der Spermatogonien unter dem Aspekt, daß die Zahl der Spermatogonien die Zahl der aus ihnen hervorgehenden Spermatozyten und Spermatiden bestimmt, so liegt eine Abhängigkeit des FSH-Spiegels im Blut von der Zahl der Spermatozyten und der Spermatiden nahe. Man könnte dies als eine sekundäre Abhängigkeit bezeichnen, während es sich bei der Beziehung zwischen FSH-Sekretion und Zahl der Spermatogonien um eine primäre Abhängigkeit handelt. In dieser Weise läßt sich auch erklären, daß zwischen der Summe aller Keimzellen und den logarithmierten FSH-Werten ebenfalls eine signifikante negative Korrelation besteht.

4.2.5. Korrelation zwischen FSH (Mittelwert aller stimulierten Werte) und Spermatogenese

Die FSH-Zeitkurve nach Stimulation mit GnRH zeigt eine im Vergleich zu den basalen FSH-Werten veränderte Beziehung zu den einzelnen Zellgruppen. Es findet sich eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen dem Mittelwert aller stimulierten FSH Werte zu der Zahl der Spermatogonien, Spermatozyten und Spermatiden sowie zur Summe aller Keimzellen. Dabei liegen die Korrelationskoeffizienten ohne Ausnahme höher als für die Beziehung der basalen FSH-Werte zum Keimepithel. Der Vergleich der einzelnen Korrelationskoeffizienten untereinander ergibt, daß die Korrelation zu der Zahl der Spermatogonien und zur Summe aller Keimzellen am stärksten ausgeprägt ist, während die Beziehung zu der Zahl der Spermatozyten und der Spermatiden zwar das Signifikanzniveau übersteigt, sich aber eindeutig schwächer darstellt.

Wir vermuten, daß die FSH-Reaktion auf GnRH entscheidend durch die Zahl der Spermatogonien beeinflußt wird. Denn - wie bereits unter 4.2.4. angeführt - auch hier gilt, daß die Zahl der Spermatogonien die Zahl der Spermatozyten und der Spermatiden in weitem Rahmen bestimmt. So wird sich ein Zusammenhang zwischen Spermatogonien und FSH-Reaktion in der Beziehung zwischen der Zahl der entsprechenden Tochterzellen - also Spermatozyten und Spermatiden - zur FSH-Sekretion widerspiegeln. Da aber ihre Zahl nicht nur durch die Zahl ihrer Mutterzellen bestimmt wird, sondern, durch exogene Faktoren bedingt, stärkeren Schwankungen unterliegt - so desquamieren unter schädigenden Umwelteinflüssen wie Wärme zum großen Teil nur die Spermatiden - erweist sich deren Beziehung zum FSH in der Regel als schwächer.

MECKLENBURG und SHERINS (42) und ZARATE et al. (43) verglichen Patienten mit germinaler Aplasie mit Personen eines nicht hodengeschädigten Kontrollkollektivs. Bei germinaler Aplasie fanden sie einerseits erhöhte basale FSH-Spiegel, was unsere Beobachtungen über die Abhängigkeit der FSH-Sekretion von der Zahl der Spermatogonein unterstützt, zum anderen beobachteten sie statistisch signifikant höhere FSH-Anstiege auf Stimulation mit GnRH.

GUAY et al. (54) gaben an, daß der stärkere Anstieg des FSH erst dann erfolge, wenn die Zahl der Spermatogonien unter 10% des Normalwertes gesunken sei. Abgesehen davon, daß sie einen Normalwert zugrundelegten, der anhand einer einzigen Biopsie eines plötzlich verstorbenen, hodengesunden Patienten ermittelt worden war, halten wir eine so exakt gezogene Grenze für fragwürdig. Mit unseren Ergebnissen sind wir jedenfalls nicht in der Lage, diese Aussage zu bestätigen.

ISURUGI et al. (45) stellten fest, daß der Anstieg des FSH abhängig sei von der Höhe des basalen Ausgangsspiegels in dem Sinne, daß der Anstieg um so höher ausfiel, je höher der basale FSH-Wert lag. Die an sich erstaunliche Tatsache, daß bereits erhöhte FSH-Spiegel in noch stärkerem Maß ansteigen können als die vergleichsweise niedrigeren basalen FSH-Werte gesunder Kontrollpersonen, wird durch eine Untersuchung von ROSS (55) verständlich. Er fand, daß selbst maximal erhöhte FSH-Spiegel von Patienten mit germinaler Aplasie nur etwa die Hälfte der Werte erreichen, die kastrierte Patienten aufweisen.

Dies bedeutet aber, daß auch bei germinaler Aplasie, also einem

völligen Fehlen von Spermatogonien, die Hypophyse noch nicht maximal stimuliert ist, daß es also auch außerhalb der Spermatogenese noch weitere Faktoren geben muß, die zu einer Hemmung der FSH-Sekretion führen können. Die fehlende Stimulierbarkeit der Hypophyse bei kastrierten Patienten, bei denen ein Anstieg des bereits maximalen FSH-Spiegels nach Verabreichung von GnRH nicht mehr beobachtet werden kann (55), läßt VAN THIEL et al. (53) vermuten, die Leydig-Zellen könnten neben den Spermatogonien eine wichtige Rolle bei der Steuerung der FSH-Sekretion spielen. Dies wird unterstützt durch MARTINI et al. (56), die in experimentellen Untersuchungen unterschiedliche FSH-Reaktionen auf die Stimulation mit GnRH beobachtet hatten in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Androgenspiegeln der jeweiligen Patienten.

Nach ersten Hinweisen von MURPHY (57), der nach Gonadotropin-Injektionen Veränderungen an den Sertoli-Zellen feststellte, wies MEANS (58) 1974 FSH-bindende Rezeptoren an den Sertoli-Zellen nach. HANSSON et al. (59) konnte 1975 die Sekretion eines Androgen-bindenden Proteins durch die Sertoli-Zellen beobachten, denen er Steuerungsfunktionen für die FSH-Sekretion zusprach. KRAUSE (60) gelang es, auf experimentellem Weg die Produktion des "Inhibin", oder zumindest einer Substanz mit hemmenden Eigenschaften auf die FSH-Sekretion in den Sertoli-Zellen zu lokalisieren. STEINBERGER und STEINBERGER (61) konnten aus Sertoli-Zellen ein Sekret isolieren, das die Sekretion von FSH aus der Hypophyse vermindern konnte.

Nach diesen Untersuchungen scheint die FSH-Sekretion einer sehr komplexen Regulation zu unterliegen, an der Spermatogonien,

Sertoli-Zellen und Leydig-Zellen beteiligt sind. In einem Überblick über den gegenwärtigen Stand der Forschung diskutieren MAIN et al. (62) zwei Hypothesen. Zum einen wird die Regulation des FSH als weitgehend getrennt von der des LH betrachtet mit der Einschränkung eines gewissen Einflusses des Androgenspiegels auf die FSH-Sekretion. Die zweite Hypothese geht davon aus, daß die FSH- ebenso wie die LH-Sekretion in weiten Bereichen übergreifend von der Spermatogenese und der Testosteronproduktion gemeinsam reguliert werden.

4.2.6. Aussagemöglichkeiten des GnRH-Tests

Die von uns untersuchten Patienten bilden eine Zwischengruppe eingeschränkter Spermatogenese. Zur einen Seite fehlen hoden-gesunde Personen, bei denen mit hoher Wahrscheinlichkeit niedrige basale FSH-Werte gefunden werden können, auf der anderen Seite fehlen Patienten, bei denen die Spermatogenese sistiert und die mit hoher Wahrscheinlichkeit hohe basale FSH-Spiegel aufweisen. Die basalen FSH-Werte unserer "Übergangsgruppe" korrelieren mit $r = -0,311$ deutlich schlechter als die poststimulatorischen FSH-Werte, die eine Korrelation von $r = -0,392$ ergeben. Die niedrigen Basalwerte des FSH bei gesunden, die hohen Basalwerte bei Patienten mit Produktionsazoospermie - jeweils im Zusammenhang mit den entsprechenden Befunden des Spermio-gramms - machen meist keine weitere Diagnostik erforderlich, um den Zustand des Hodengewebes beurteilen zu können. In der "Übergangsgruppe" der Patienten mit eingeschränkter, aber nicht aufgehobener Spermatogenese halten wir den GnRH-Test für geeignet, über die basalen Werte des FSH hinaus zusätzliche Informatio-

nen zu geben.

Auch hier gelingt es allerdings nicht, einem bestimmten FSH-Wert nach GnRH-Stimulation eine bestimmte Zahl von Spermatogonien zuzuordnen. Wie Abb. 2 zeigt, kann man aber aus niedrigen FSH-Werten nach GnRH-Stimulation mit Berechtigung auf eine nur geringgradige Einschränkung der Spermatogenese schließen. Teilt man die von uns untersuchten Patienten gemäß Abb. 2 in zwei Gruppen mit einmal mehr, einmal weniger als 15 Spermatogonien pro Tubulusquerschnitt ein, findet man zwischen diesen beiden Gruppen einen charakteristischen Unterschied. In der ersten Gruppe, die 14 Patienten (mit jeweils mehr als 15 Spermatogonien/Tubulusquerschnitt) umfaßt, weisen 6 Patienten (42,5%) FSH-Mittelwerte von unter 4 ng/ml auf (1,6 ng/ml bis 3,6 ng/ml). In der zweiten Gruppe, die 16 Patienten (mit jeweils weniger als 15 Spermatogonien/Tubulusquerschnitt) umfaßt, gibt es keinen einzigen Patienten, bei dem FSH-Mittelwerte unter 4 ng/ml gefunden werden können.

Für die Auswertung des GnRH-Tests bedeutet das, daß niedrige poststimulatorische FSH-Mittelwerte (unter 4 ng/ml) eindeutig nur bei Patienten gefunden werden, deren Spermatogenese entweder normal oder nur mäßig eingeschränkt ist. Der GnRH-Test liefert demnach keine falsch negativen Ergebnisse. Umgekehrt kann man nicht (siehe Abb. 2) aus hohen FSH-Mittelwerten nach GnRH-Stimulation sicher genug auf eine entsprechende Einschränkung der Spermatogenese schließen. Die Gefahr falsch positiver Ergebnisse des GnRH-Tests ist also nicht auszuschließen.

Während also wegen der Gefahr falsch positiver Ergebnisse bei

hohen FSH-Mittelwerten (über 4 ng/ml) nach GnRH-Stimulation die Hodenbiopsie erforderlich bleiben kann, um weiteren Aufschluß über den Zustand des Hodenparenchyms zu bekommen, halten wir bei FSH-Mittelwerten unter 4 ng/ml nach GnRH-Stimulation weitere diagnostische Maßnahmen wie vor allem eine Hodenbiopsie nicht mehr für notwendig.

Damit ist der GnRH-Test geeignet, die Zahl der Patienten zu vermindern, bei denen ansonsten eine Hodenbiopsie zur Beurteilung des Hodengewebes erforderlich sein würde.

5. Zusammenfassung

Wir werteten die Hodenbiopsien von 30 Patienten mit primärem postpuberalen Hodenparenchymschaden quantitativ aus. Da die Zahl der Sertoli-Zellen erheblich schwankte, verzichteten wir auf ihre Verwendung als Bezugsgröße für die Zellzählung der Keimzellen. Den histopathologischen Ergebnissen stellten wir die basalen bzw. GnRH-stimulierten FSH-Werte gegenüber.

Die statistische Auswertung ergab, daß - mit Ausnahme der Tubulusquerschnittsflächen, deren Zusammenhang mit den basalen FSH-Werten stärker ausgeprägt ist - der Mittelwert der nach GnRH gemessenen stimulierten FSH-Werte zu den zellulären Hodenparametern stärker korreliert. Nach unseren Ergebnissen besteht eine statistisch signifikante, negative exponentielle Beziehung zu den Zellgruppen aller Entwicklungsstadien der Spermatogenese. Zur Zahl der Spermatogonien und zur Summe aller Keimzellen ist die Korrelation deutlich stärker ausgeprägt als zur Zahl der Spermatozyten und der Spermatoiden.

Hohe FSH-Mittelwerte nach GnRH konnten sowohl bei starker als auch bei mäßiger Einschränkung der Spermatogenese gefunden werden. Niedrige FSH-Mittelwerte fanden wir dagegen nur bei gering beeinträchtigtem Keimepithel. So ist die Aussagekraft des GnRH-Tests bei hohen FSH-Werten nach GnRH-Stimulation durch die Gefahr falsch positiver Befunde begrenzt. Im Gegensatz dazu kann man mit dem GnRH-Test - bei niedrig resultierenden FSH-Mittelwerten nach Stimulation - eine stärkere Beeinträchtigung der Spermatogenese mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen.

6. Literaturverzeichnis

- 1) FRANCHIMONT P., D.MILLET, J.P.NETTER, M.THEVENET,
P.THIEBLOT, E.VENDRELY und A.NETTER
"Corrélations histo-hormonales (FSH, LH, stéroïdes) dans les
stérilités masculines sécrétoires"
Annales d'Endocrinologie
34, S. 377 - 390, 1973
- 2) DE KRETZER D.M., M.G.BURGER und B.HUDSON
"The Relationship between Germinal Cells and Serum FSH Levels
in Males with Infertility"
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
38, S. 787 - 793, 1974
- 3) JOHNSEN S.G.
"The Stage of Spermatogenesis Involved in the Testicular-Hypo-
physeal Feedback-Mechanism in Man"
Acta Endocrinologica
64, S. 193 - 210, 1970
- 4) FRANCHIMONT P., D.MILLET, E.VENDRELY, J.LETAWE,
J.J.LEGROS und A.NETTER
"Relationship between Spermatogenesis and Serum Gonadotropin
Levels in Azoospermia and Oligospermia"
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
34, S. 1003 - 1008, 1972
- 5) SCHALLY A.V., R.M.NAIR und T.W.REDDING
"Isolation of the Luteinizing Hormone and Follicle Stimulating
Hormone Releasing Hormone from Porcine Hypothalami"
Journal of Biological Chemistry
246, S. 7230 - 7236, 1971
- 6) MATSUO M.
"Synthesis of the Porcine LH- and FSH-Releasing Hormone by the
Solid Phase Method"
Biochemical and Biophysical Research Communications
45, S. 822 - 827, 1971

- 7) SCHALLY A. V.
"Isolation and Properties of the FSH- and LH-Releasing Hormone"
Biochemical and Biophysical Research Communications
43, S. 393 - 399, 1971
- 8) Kontron Messgeräte GmbH
Betriebsanleitung und Geräteinformation
Oskar v. Miller Str. 1, 8057 Eching b. München
- 9) WEIBEL E. R., G. S. KISTLER und W. F. SCHERLE
"Practical Stereologic Methods for Morphometric Cytology"
Journal of Cell Biology
30, S. 23 - 39, 1966
- 10) YALOW R. S. und R. S. BERSON
"Immunoassay of Endogenous Plasma Insulin in Man"
Journal of Clinical Investigation
39, S. 1157 - 1163, 1960
- 11) WIDE L., R. AXEN und J. PORATH
"Radioimmunoabsorbent Assay for Proteins, Chemical Couplings
of Antibodies to Insoluble Dextrane"
Immunochemistry
4, S. 381 - 386, 1967
- 12) SACHS L.
"Angewandte Statistik"
Springer Verlag, Berlin
4. Aufl., S. 330, 1974
- 13) CHRISTIANSEN P.
"Studies on the Relationship between Spermatogenesis and Urinary
Levels of Follicle Stimulating Hormone and Luteinizing Hormone
in Oligospermic Men"
Acta Endocrinologica
78, S. 192 - 208, 1975
- 14) ROWLEY M. J. und C. G. HELLER
"Quantitation of the Cells of the Seminiferous Epithelium of the
Human Testis Employing the Sertoli Cell as a Constant"
Zeitschrift für Zellforschung
115, S. 461 - 472, 1971

- 15) ODELL W.D., G.T. ROSS und P.L. LAYFORD
"Radioimmunoassay for Luteinizing Hormone in Human Plasma
or Serum; Physiological Studies"
Journal of Clinical Investigation
46, S. 248 - 255, 1967
- 16) ODELL W.D., A.F. PARLOW, C.M. CARGILL und G.T. ROSS
"Radioimmunoassay for Human Follicle Stimulating Hormone;
Physiological Studies"
Journal of Clinical Investigation
47, S. 2551 - 2562, 1968
- 17) PETERSON N.T. jr., A.R. MIDGLEY jr. und R.B. JAFFE
"Regulation of Human Gonadotropins. 3. Luteinizing Hormone
and Follicle Stimulating Hormone in Sera from Adult Males"
Journal of Clinical Endocrinology
28, S. 1473 - 1478, 1968
- 18) SWERDLOFF R.S. und W.D. ODELL in
Rosemberg E. (ed.), "Gonadotropins"
Geron-X, Los Altos
S. 155 - 162, 1968
- 19) PAULSEN C.A. in
Rosemberg E. (ed.), "Gonadotropins"
Geron-X, Los Altos
S. 163 - 169, 1968
- 20) TÖRNBLOM G.S.
Uppsala Läkaresällskapet, Förhållande Ny Följd
48, S. 1 (zit. nach JOHNSEN, Lit. Nr. 3)
- 21) MOREHEAD L.W. und P.J. MORGAN
"Cryptorchidism. Its Pre- and Postpuberal Effects on the
Hypophysis of the Rat"
Fertility and Sterility
18, S. 530 - 537, 1967
- 22) KLINEFELTER H.F. jr., E.C. REIFENSTEIN jr. und F. ALBRIGHT
"Syndrome Characterised by Gynaecomastia, Aspermatogenesis
without A-Leydigism, and Increased Excretion of Follicle Stimu-
lating Hormone"
Journal of Clinical Endocrinology
10, S. 615 - 627, 1942

- 23) McCULLAGH E. R. , W. T. SIRRIDGE und H. W. McINTOSH
"Gametogenic Failure with High Urinary Gonadotropin (FSH)"
Journal of Clinical Endocrinology
10, S. 1533 - 1546, 1950
- 24) PAULSEN C. A. , G. E. MORTIMORE und C. G. HELLER
"Pituitary Action and Estrogenic Effect of Parahydroxypropio-
phenone"
Journal of Clinical Endocrinology
11, S. 892 - 894, 1952
- 25) JOHNSEN S. G.
"Studies on the Testicular-Hypophyseal-Feedback-Mechanism
in Man"
Acta Endocrinologica
Suppl. 190, S. 99 - 124, 1964
- 26) PAULSEN C. A. in
Astwood E. B. (ed.), "Clinical Endocrinology"
Grune and Stratton Inc., New York
S. 569 - 582, 1968
- 27) JOHNSEN S. G.
"The Mechanism Involved in Testicular Degeneration in Man"
Acta Endocrinologica
Suppl. 124, S. 17 - 34, 1967
- 28) HINMAN F. jr. und G. J. SMITH
"Leydig Cell Neoplasia in Experimental Testicular Atrophy"
Journal of Urology
83, S. 706 - 712, 1960
- 29) HELLER C. G. , P. WOTTON, M. J. ROWLEY, M. F. LALLCI
und D. R. BRUSCA
Proceedings VIth Panamerican Congress of Endocrinology
S. 408, 1965 (zit. nach JOHNSEN, Lit. Nr. 3)
- 30) ALLANSON M. und R. DEANESLY
"Observations on Cadmium Damage and Repair in Rat Testes
and the Effect on the Pituitary Gonadotropins"
Journal of Endocrinology
24, S. 452 - 462, 1962

- 31) NISSIM J. A.
"Increased Pituitary Gonadotropin Activity after Degeneration
of Seminiferous Tubules Produced by Nitrofurazone"
Lancet
1, S. 304 - 305, 1957
- 32) MANCINI E. R., A. CASTRO und A. C. SEIGUER
"Histologic Localisation of Follicle Stimulating and Luteinizing
Hormone in the Rat Testis"
Journal of Histochemistry and Biochemistry
15, S. 516 - 525, 1967
- 33) JOHNSEN S. G.
"A Study of Human Testicular Function by the Use of Human
Menopausal Gonadotropin and of Human Chorionic Gonadotropin
in Male Hypogonadotropic Eunuchidism"
Acta Endocrinologica
53, S. 315 - 341, 1966
- 34) MacLEOD J., A. PAZIANOS und R. BRONSON
"The Restoration of Human Spermatogenesis and of the Repro-
ductive Tract with Urinary Gonadotropins Following Hypophys-
ectomy"
Fertility and Sterility
17, S. 7 - 23, 1966
- 35) McCULLAGH D. R.
"Dual Endocrine Activity of Testes"
Science
76, S. 16 - 20, 1932
- 36) MIDGLEY A. R.
"Radioimmunoassay for Human Follicle Stimulating Hormone"
Journal of Clinical Endocrinology
27, S. 295 - 299, 1967
- 37) FAIMAN C.
"Radioimmunoassay for Human Follicle Stimulating Hormone"
Journal of Clinical Endocrinology
27, S. 444 - 448, 1967
- 38) NELSON W. O.
"Testicular Morphology in Eunuchoidal and Infertile Men"
Fertility and Sterility
1, S. 447 - 488, 1950

- 39) HOWARD R. P., R. C. SNIFFEN, F. A. SIMMONS und F. ALBRIGHT
"Testicular Deficiency; Clinical and Pathologic Study"
Journal of Clinical Endocrinology
10, S. 121 - 186, 1950
- 40) SNIFFEN R. C., R. P. HOWARD und F. A. SIMMONS
"Testis. Abnormalities of Spermatogenesis; Atresia of Excretory
Ducts"
Archive of Pathology
50, S. 285 - 295, 1950
- 41) ROSEN S. W. und B. D. WEINTRAUB
"Monotropic Increase of Serum FSH Correlated with Low Sperm
Count in Young Men with Idiopathic Oligospermia and Aspermia"
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
35, S. 410 - 416, 1971
- 42) MECKLENBURG R. S. und R. J. SHERINS
"Gonadotropin Response to Luteinizing Hormone Releasing Hormone
in Men with Germinal Aplasia"
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
38, S. 1005 - 1008, 1974
- 43) ZARATE A., J. GARRIDO, E. S. CANALES, J. SORIA und
A. V. SCHALLY
"Disparity in the Negative Gonadal Feedback Control for LH and
FSH Secretion in Cases of Germinal Cell Aplasia or Sertoli-Cell-
Only-Syndrome"
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
38, S. 1125 - 1127, 1974
- 44) LEONARD J. M., R. B. LEACH, M. COUTURE und C. A. PAULSEN
"Plasma and Urinary Follicle Stimulating Hormone Levels in
Oligospermia"
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
34, S. 209 - 214, 1971
- 45) ISURUGI K., K. WAKABAYASHI, K. FUKUTANI, H. TAKAYASU
H. TAMAOKI und M. OKADA
"Response of Serum Luteinizing Hormone and Follicle Stimula-
ting Hormone Levels to Synthetic Luteinizing Hormone Relea-
sing Hormone (LH-RH) in Various Forms of Testicular Dis-
orders"
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
35, S. 533 - 539, 1973

- 46) STEINBERGER E. und D. Y. TIJOE
"A Method for Quantitative Analysis of Human Seminiferous Epithelium"
Fertility and Sterility
19, S. 960 - 970, 1968
- 47) MANCINI R. E., E. ROSEMBERG, M. CULLEN, J. C. LAVIERI, O. VILAR, C. BERGADA und J. A. ANDRADA
"Cryptorchid and Scrotal Human Testes. I. Cytological, Cytochemical and Quantitative Studies"
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
25, S. 927 - 942, 1965
- 48) BERGADA C., R. E. MANCINI, M. E. RIVAROLA, O. VILAR, J. C. CALMERA, M. MENDILHARZU, B. BEHAR und C. BIANCULLI
"Effect of Synthetic LH-RH in the Human Testicular Function"
Acta Physiologica Latinoamericana
23, S. 172 - 174, 1974
- 49) URRY R. L., K. A. DOUGHERTY und A. T. K. COCKETT
"Correlation between FSH, LH, Testosterone and 5-Hydroxyindole Acetic Acid with Sperm Cell Concentration"
The Journal of Urology
116, S. 322 - 323, 1976
- 50) KJESSLER B. und L. WIDE
"Follicle Stimulating Hormone (FSH) and Interstitial Cell Stimulating Hormone (ICSH) in Relation to Gametic Output in 643 Males"
Acta Endocrinologica
72, S. 243 - 256, 1973
- 51) MAUSS J. und G. BOERSCH
"Immunochemical Assay of Follicle Stimulating and Luteinizing Hormone in the Unconcentrated Urine of Subfertile or Infertile Men"
Acta Endocrinologica
74, S. 631 - 641, 1971
- 52) SCHWARZSTEIN L., N. J. APARICIO, D. TURNER, E. A. de TURNER, F. PREMOLI, A. RODRIGUES und A. V. SCHALLY
"Pituitary and Testicular Response to Hypothalamic LH-Releasing-Hormone (LH-RH) in Normal and Oligospermic Men"
International Journal of Fertility
21, S. 96 - 102, 1976

- 53) THIEL D. H. van, R. J. SHERINS, G. H. MYERS jr. und V. T. de VITA jr.
"Evidence for a Specific Tubular Factor Affecting Follicle Stimulating Hormone Secretion in Man"
The Journal of Clinical Investigation
51, S. 1009 - 1019, 1972
- 54) GUAY A. T., R. J. TUTHILL und P. D. WOOLF
"Germinal Cell Aplasia. Response of Luteinizing Hormone (LH), Follicle Stimulating Hormone (FSH), and Testosterone to LH/FSH Releasing Hormone with Histopathologic Correlation"
Fertility and Sterility
28, S. 642 - 649, 1977
- 55) ROSS G. T. in
Rosemberg E. und C. A. Paulsen (eds.) "The Human Testis"
Plenum Press, New York
S. 289 - 292, 1972
- 56) MARTINI L., R. MASSA, M. MOTTA und M. ZANISI
"Recent Views on the Mechanisms Controlling LH- and FSH-Secretion" in
Mancini R. E. und L. Martini (eds.) "Male Fertility and Sterility"
London Academic Press, London
S. 359 - 388, 1974
- 57) MURPHY H. D.
"Sertoli Cell Stimulation Following Intratesticular Injections of FSH in the Hypophysectomized Rat"
Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine
118, S. 1202 - 1205, 1965
- 58) MEANS A. R.
"Early Sequence of Biochemical Events in the Action of Follicle Stimulating Hormone on the Testis"
Life Sciences
15, S. 371 - 389, 1974
- 59) HANSSON V., S. C. WEDDINGTON, W. S. MCLEAN, A. A. SMITH, S. N. NAYFEM, F. S. FRENCH und E. M. RITZEN
"Regulation of Seminiferous Tubular Function by FSH and Androgen"
Journal of Reproduction and Fertility
44, S. 363 - 375, 1975

- 60) KRAUSE W.
"Die Regulation der FSH-Ausschüttung durch den Hoden"
Fortschritt der Medizin
95, S. 1207 - 1211, 1977
- 61) STEINBERGER A. und E. STEINBERGER
"Inhibition of FSH by a Sertoli Cell Factor in Vitro" in
Troen P. und H. R. Nankin (eds.) "The Testis in Normal and
Inferile Men"
Raven Press, New York
S. 271 - 279, 1977
- 62) MAIN S. J., R. V. DAVIER und B. P. SETCHELL
"Feedback Control by the Testis of Gonadotropin Secretion:
An Examination of the Inhibin Hypothesis"
Journal of Endocrinology
79, S. 255 - 270, 1978

Danksagung

Für die geduldige und sachkundige Unterstützung bei der statistischen Auswertung des Datenmaterials möchte ich mich bei den Herren HUBEN und SCHÖNBERGER bedanken. Herrn TOMEK bin ich für seine Hilfe bei den graphischen Darstellungen dankbar.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Oberarzt Dr. med. E. JECHT für seine allzeit freundliche und konstruktive Kritik, die mir bei der Abfassung dieser Arbeit eine grosse Hilfe war.

Lebenslauf

Am 9. Februar 1955 wurde ich als Sohn des Georg Lechner, Facharzt für Chirurgie, und seiner Ehefrau Bärbel in Nürnberg geboren. Dort besuchte ich vom Herbst 1960 bis zum Sommer 1965 die Bismarck-Volksschule. Bis zum Sommer 1968 besuchte ich anschließend drei Jahre das altsprachliche Melanchthon-Gymnasium in Nürnberg. Seit Herbst 1968 wohnt meine Familie in Giessen. Dort absolvierte ich im Mai 1973 mein Abitur an dem Landgraf-Ludwig-Gymnasium.

Im Wintersemester 1973 nahm ich mein Studium der Human-Medizin an der Justus-Liebig-Universität in Giessen auf. Nach dem Physikum wechselte ich für zwei Semester an die Universität Düsseldorf. Vom Wintersemester 1976 an studierte ich in Erlangen. Am 19.5.1980 schloß ich mein Studium mit dem Staatsexamen ab. Am 7.7.1980 wurde mir vom Bayerischen Innenministerium die Approbation als Arzt erteilt.

